



REF : 17 DEC 2004

WIPO

PCT

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 16 NOV. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1 a) OI 1 b)

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

Best Available Copy



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITE

26bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 Paris Cédex 08  
Téléphone: 01 53.04.53.04 Télécopie: 01.42.94.86.54

Code de la propriété intellectuelle-livre VI

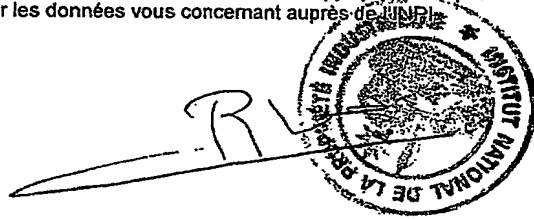
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

DATE DE REMISE DES PIÈCES: 0311397 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL: INPI PARIS DÉPARTEMENT DE DÉPÔT: INPI PARIS DATE DE DÉPÔT: 29 SEP. 2003 29 SEP. 2003	Alain CATHERINE CABINET HARLE ET PHELIP 7 rue de Madrid 75008 PARIS France
Vos références pour ce dossier: Q478FR	

<b>1 NATURE DE LA DEMANDE</b>			
Demande de brevet			
<b>2 TITRE DE L'INVENTION</b>			
		UTILISATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I) INHIBITEUR DE L'AROMATASE A DES FINS THERAPEUTIQUES ET COMPOSES DE FORMULE (I) EN TANT QUE TELS	
<b>3 DECLARATION DE PRIORITE OU REQUETE DU BENEFICE DE LA DATE DE DEPOT D'UNE DEMANDE ANTERIEURE FRANCAISE</b>		Pays ou organisation	Date N°
<b>4-1 DEMANDEUR</b>			
Nom		YANG JI CHEMICAL COMPANY, LTD	
Rue		638-6 Sunggak-dong	
Code postal et ville		ANSAN KYUNGGI-DO	
Pays		République de Corée	
Nationalité		République de Corée	
<b>5A MANDATAIRE</b>			
Nom		CATHERINE	
Prénom		Alain	
Qualité		CPI: bm[92-1045], Pas de pouvoir	
Cabinet ou Société		CABINET HARLE ET PHELIP	
Rue		7 rue de Madrid	
Code postal et ville		75008 PARIS	
N° de téléphone		33 1 53 04 64 64	
N° de télécopie		33 1 53 04 64 00	
Courrier électronique		cabinet@harle.fr	
<b>6 DOCUMENTS ET FICHIERS JOINTS</b>			
		Fichier électronique	Pages
Texte du brevet		textebrevet.pdf	36
Dessins		dessins.pdf	3
Désignation d'inventeurs		Détails	
		D 33, R 2, AB 1 page 3, figures 3	

<b>7 MODE DE PAIEMENT</b>				
Mode de paiement		Prélèvement du compte courant		
Numéro du compte client		607		
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>				
Etablissement immédiat				
<b>9 REDEVANCES JOINTES</b>				
	Devise	Taux	Quantité	Montant à payer
062 Dépôt	EURO	0.00	1.00	0.00
063 Rapport de recherche (R.R.)	EURO	320.00	1.00	320.00
Total à acquitter	EURO			320.00


La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



Inventeur 6	
Nom	LESIEUR
Prénoms	Daniel
Rue	20 rue de Verdun
Code postal et ville	59147 GONDECOURT
Société d'appartenance	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

PARIS, LE 3 OCTOBRE 2003



**MICHELET Alain**  
C.P.I. bm (92-1176 i)  
Cabinet HARLE & PHELIP

## DOMAINE DE L'INVENTION

5           La présente invention se rapporte à de nouveaux composés inhibiteurs de l'aromatase et à leur utilisation dans le domaine médical, et plus spécifiquement dans la prévention et le traitement d'un cancer, particulièrement un cancer du sein, ou du psoriasis.

### 10   ART ANTERIEUR

Certains dérivés des benzazolinones et plus particulièrement de la benzoxazolinone, ont déjà été décrits pour leurs propriétés gonadotropes, antiprolifératives et immunomodulatrices (BERGER et al.1981 ; BUTTERSTEIN, et al. 1988 ; SCHADLER et al. 1988).

15           Au cours des dix dernières années, une classe de composés azolés (imidazoles et triazoles) a montré une activité inhibitrice de l'aromatase ayant conduit à leur utilisation dans le traitement de certains cancers du sein (KUIJPERS et al. 1998 ; SERALINI et al. 2001 ; BRODIE et al. 2002).

20           On a montré que, chez les mammifères, et en particulier les humains, les œstrogènes sont synthétisés à partir des androgènes par catalyse enzymatique avec l'aromatase. Il est couramment admis qu'une inhibition de l'aromatase est utile dans la prévention ou le traitement de troubles et de pathologies associées aux œstrogènes chez les mammifères, tels que le cancer du sein. Les autres  
25   maladies associées aux œstrogènes qui peuvent être traitées avec un composé inhibiteur de l'aromatase incluent l'endométriose, le cancer du col de l'utérus, le cancer des ovaires, le syndrome des ovaires polykystiques. On considère aussi qu'un composé inhibiteur de l'aromatase est utile pour le contrôle de la  
30   conception. Plus particulièrement, dans le cas du cancer du sein, il est dit qu'un composé inhibiteur de l'aromatase peut être avantageusement utilisé, en remplacement d'un traitement chirurgical classique tel que l'ovariectomie ou encore l'adrénalectomie.

On sait aussi qu'un composé inhibiteur de l'aromatase est utile dans la prévention ou le traitement du cancer de la prostate.

35           On a aussi mis en évidence l'intérêt d'utiliser un composé inhibiteur de l'aromatase pour le traitement du psoriasis.

On a notamment décrit des composés oléfiniques inhibiteurs de l'aromatase comprenant un ou plusieurs hétérocycles dans la demande de

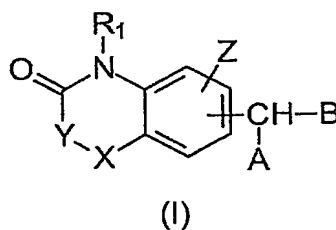
brevet européen n° EP-299 683. D'autres composés inhibiteurs de l'aromatase, tels que le composé désigné « TAN-931 », ont été décrits dans la demande de brevet européen n° EP-342 665. On connaît aussi des composés inhibiteurs de l'aromatase diarylalkyl hétérocycliques tels que ceux décrits dans la demande PCT n° WO 94/13645 ou dans la demande PCT n° WO 02/087571. On connaît également des dérivés hétérocycliques d'aralkyle inhibiteurs de l'aromatase, comme décrit dans la demande de brevet européen n° EP-296 749. On a aussi décrit des composés inhibiteurs de l'aromatase constitués de dérivés imidazolyl ou triazolyl de pyridine ou de dihydropyridine substituée par un phényle, comme dans les demandes de brevet européen n° EP-755 931 et n° EP-533 504, ou encore dans la demande PCT n° WO 90/06923. Des inhibiteurs de l'aromatase tricycliques condensés ont aussi été décrits dans la demande de brevet européen n° EP-360 324.

Toutefois, il existe un besoin, dans l'état de la technique, pour de nouveaux composés inhibiteurs de l'aromatase, utiles en thérapie, qui présentent de bonnes propriétés d'inhibition de cette enzyme, et qui soient dépourvus de toxicité, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

### DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

La présente invention concerne la préparation de nouveaux dérivés azolés de diverses benzazolinones, (benzoxazolinone, benzothiazolinone, benzoxazinone, benzothiazinone et indolinone), qui possèdent des propriétés inhibitrices de l'aromatase et sont doués de remarquables propriétés anticancéreuses et antipsoriasis.

L'invention a pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) ci-dessous :



dans laquelle :

- .  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ( $C_1-C_6$ ), alkényle ( $C_1-C_6$ ), ou alkynyle ( $C_1-C_6$ ), linéaire ou ramifié,
- .  $X$  représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement  $CH_2$ .
- .  $Y$  représente une liaison simple ou un groupement  $CH_2$ , éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyles inférieurs,

. Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement hydroxy ou alkoxy linéaire ou ramifié,

. A représente un noyau imidazole, triazole ou tétrazole,

. B représente un groupement choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, biphényle ou encore un groupe hétéroaryle monocyclique ou bicyclique ayant de 5 à 10 chaînons et comprenant de 1 à 3 hétéroatomes, les groupements phényle, naphtyle, biphényle et hétéroaryle étant non substitués ou substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ), alkoxy ( $C_1-C_6$ ), carboxy, formyle, amino, amido, ester, nitro, cyano, trifluorométhyle, ou atomes d'halogène,

ainsi que les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I), ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés de formule (I), pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement d'un cancer ou du psoriasis.

Par « hétéroaryle » on entend, selon l'invention, tout groupement mono- ou bi-cyclique contenant 5 à 10 chaînons et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre. Sont inclus, au sens de l'invention, les groupes hétéroaryles contenant 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 chaînons. Sont inclus les groupes hétéroaryles comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre.

Les groupements aryle et hétéroaryle B d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus peuvent être substitués par 1, 2 ou 3 groupements choisis parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ), alkoxy ( $C_1-C_6$ ), carboxy, formyle, amino, amido, ester, nitro, cyano, trifluorométhyle, ou atomes d'halogènes. Sont donc inclus, au sens de l'invention, les groupes  $C_1$ -,  $C_2$ -,  $C_3$ -,  $C_4$ -,  $C_5$ - et  $C_6$ - alkyle, ainsi que les groupes  $C_1$ -,  $C_2$ -,  $C_3$ -,  $C_4$ -,  $C_5$ - et  $C_6$ - alkoxy.

Fait partie de l'invention tout sel d'addition d'un composé de formule (I) avec un acide pharmaceutiquement acceptable. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on cite de préférence, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, acétique, trifluoroacétique, lactique, succinique, fumarique, citrique, oxalique ou encore méthane sulfonique.

Fait partie de l'invention, tout sel d'addition d'un composé de formule (I) à une base pharmaceutiquement acceptable. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on cite de préférence, à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium ou encore la triéthylamine.

On a montré selon l'invention que les composés de formule (I) définis ci-dessus sont d'une grande innocuité, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Ainsi, on a montré que les composés de formule (I) ne sont pas cytotoxiques *in vitro*. On a aussi montré qu'un composé de formule (I) ne présente aucun danger, même à forte dose, lorsqu'il est administré à l'individu.

On a aussi montré selon l'invention que les composés de formule (I) possèdent une bonne capacité à inhiber l'aromatase. Certains des composés de formule (I) présentent un pouvoir inhibiteur  $IC_{50}$  de l'ordre de 1 nM.

On a également montré que les composés de formule (I) sont actifs *in vivo*, comme l'illustre leur capacité à inhiber et, dans certains cas, bloquer, l'hypertrophie utérine induite par l'androstènedione.

De manière générale, les composés de formule (I) préférés selon l'invention sont les composés n° 1 à 43 dont la structure est détaillée dans le Tableau IV.

Une première famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe B est choisi parmi :

- un benzène non substitué ou substitué en position méta ou para par un groupe choisi parmi les groupes cyano ou nitro, par un atome de chlore ;
- un hétérocycle pyridine.

Une seconde famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

Une troisième famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy.

Une quatrième famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe A représente un groupe 1,3-imidazolyle ou 1,2,4 triazolyle.

Une cinquième famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels, simultanément :

(i) le groupe B est choisi parmi :

- un benzène non substitué ou substitué en position méta ou para par un groupe choisi parmi les groupes cyano ou nitro, par un atome de chlore ;
- un hétérocycle pyridine ;

(ii) le groupe R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

(iii) le groupe Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy ; et

(iv) le groupe A représente un groupe 1,3-imidazolyle ou 1,2,4 triazolyle.



L'invention a aussi pour objet un composé inhibiteur de l'aromatase, tel que défini ci-dessus, pour son utilisation en tant que principe actif d'un médicament.

5 L'invention est également relative, à titre de composé nouveau, à l'un quelconque des composés de formule (I) tels décrits ci-dessus.

Dans leur utilisation en thérapie, les composés de formule (I) sont particulièrement utiles lorsqu'ils sont mis en œuvre pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée à la prévention ou au traitement de troubles et de pathologies associées aux œstrogènes chez les mammifères, tels que le cancer du sein, l'endométriose, le cancer du col de l'utérus, le cancer des ovaires, le cancer de la prostate, le syndrome des ovaires polykystiques.

15 Un composé de formule (I) est également avantageusement utilisé pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au traitement du psoriasis.

La présente invention a en outre pour objet une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule générale (I) décrit ci-dessus, en association avec au moins un excipient choisi dans le groupe constitué par les excipients pharmaceutiquement acceptables.

Pour formuler une composition pharmaceutique selon l'invention, l'homme du métier pourra avantageusement se référer à la dernière édition de la Pharmacopée Européenne ou de la pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique (USP).

25 L'homme du métier pourra notamment avantageusement se référer à la 4<sup>ème</sup> édition « 2002 » de la Pharmacopée Européenne, ou encore à l'édition USP 25-NF20 de la pharmacopée américaine (U.S. Pharmacopeia).

30 Avantageusement, une composition pharmaceutique telle que définie est adaptée pour une administration quotidienne, de préférence par voie orale ou topique, d'une quantité d'un composé de formule (I) comprise entre 1 µg et 10 mg et de préférence entre 0,5 mg et 10 mg.

Avantageusement, une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus est adaptée pour une administration systémique quotidienne d'une quantité d'un composé de formule (I) comprise entre 0,5 mg et 10 mg.

35 Lorsque la composition selon l'invention comprend au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, il s'agit en particulier d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie topique et/ou d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie orale.

On préfère une administration par voie systémique d'une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I), par exemple par voie orale, pour la prévention ou le traitement d'un cancer .

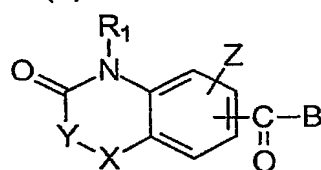
On préfère une administration par voie topique d'une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) pour le traitement du psoriasis.

L'invention concerne aussi une méthode pour traiter un cancer chez un patient, préférentiellement un cancer associé aux oestrogènes, ladite méthode comprenant une étape au cours de laquelle on administre au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I).

L'invention concerne aussi une méthode pour prévenir un cancer chez un patient, préférentiellement un cancer associé aux oestrogènes, ladite méthode comprenant une étape au cours de laquelle on administre au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I).

L'invention concerne aussi une méthode pour traiter un psoriasis chez un patient ladite méthode comprenant une étape au cours de laquelle on administre au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I).

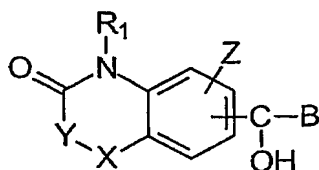
La présente invention concerne également le procédé d'obtention des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle  $R_1$ , X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I) obtenu selon l'un des protocoles expérimentaux décrit par BONTE et al. (1974), AICHAOUI et al. (1990, 1991 et 1992), MOUSSAVI et al. (1989), SASTRY et al. (1988) et YOUS et al. (1994)

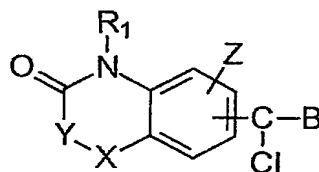
qui est réduit pour obtenir un composé de formule (III)



(III)

dans laquelle  $R_1$ , X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I) qui est ensuite :

- soit traité par le carbonyldiimidazole afin d'obtenir un composé de formule (I).
- soit traité par le chlorure de thionyle pour conduire intermédiairement à un composé de formule (IV) non isolé.



(IV)

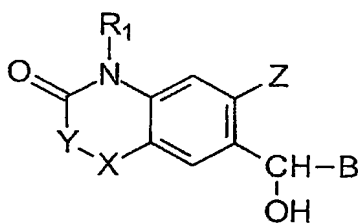
- qui est mis en réaction avec un dérivé azolé : imidazole, triazole ou tétrazole, afin d'obtenir les composés de formule (I)

Les séparations préparatives des énantiomères de certains composés choisis parmi les plus actifs ont été réalisées à l'aide de colonnes de phase stationnaire chirale polysaccharide (cellulose ou amylose) en utilisant des phases mobiles apolaires.

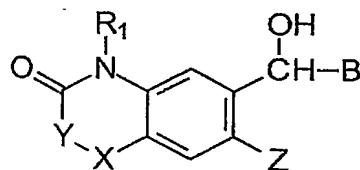
La pureté optique de chaque énantiomère isolé a ensuite été évaluée à l'aide des colonnes analytiques de même phase stationnaire chirale que celle ayant permis leur séparation préparative et dans les mêmes conditions opératoires.

Les matières premières utilisées dans le procédé précédemment décrit sont soit commerciales, soit aisément accessibles à l'homme du métier d'après la littérature et les exemples de préparation donnés ci-après.

Par exemple, il est possible de préparer les composés de formule (IIIa) ou (IIIb)

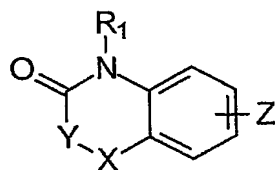


(IIIa)



(IIIb)

dans laquelle  $R_1$ , X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I) par réaction d'un composé de formule (V)



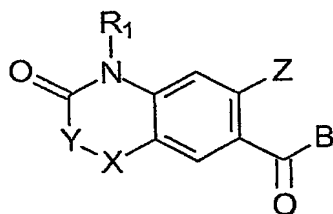
(V)

dans laquelle  $R_1$ , X, Y et Z ont la même signification que dans la formule (I)

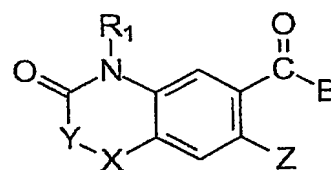
. soit avec un chlorure ou un anhydride d'acide de formule  $B\text{-COCl}$  ou  $(B\text{-CO})_2\text{O}$ , en présence de trichlorure d'aluminium et de diméthylformamide

. soit avec un acide de formule  $B\text{-COOH}$ , en présence d'acide polyphosphorique

pour obtenir un composé de formule (IIa) ou (IIb)



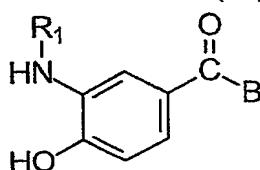
(IIa)



(IIb)

dans laquelle  $R_1$ , X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I) qui est réduit par le borohydrure de sodium pour obtenir un composé de formule (IIIa) ou (IIIb)

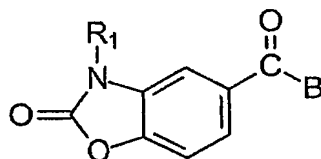
Un autre exemple de préparation des composés de formule (I) consiste à utiliser les 4-acyl 2-aminophénols de formule (VI)



(VI)

dans laquelle  $R_1$  et B ont la même signification que dans la formule (I)

pour accéder par hétérocyclisation selon un protocole décrit par AICHAOUI et al. (1990) aux 5-acyl benzoxazolinones de formule (IIc)



(IIc)

qui sont ensuite soumises à la même séquence réactionnelle que précédemment.

La présente invention est en outre illustrée par les figures et les exemples suivants.

### **DESCRIPTION DES FIGURES**

5        La **Figure 1** illustre un premier schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention.

      La **Figure 2** illustre un second schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention.

10       La **Figure 3** illustre un troisième schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention.

### **EXEMPLES**

15       Les modes de réalisation suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations suivantes conduisent à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation de l'invention.

      Les produits décrits dans les « préparations » ne font pas partie de l'invention. Leur description facilite cependant la réalisation des composés de formule (I) de l'invention.

#### **A. Méthode générale de synthèse des composés de formule (I) de l'invention.**

##### **A.1. Préparation 1 : 6-Acyl benzazinones et 7-acyl-benzothiazinone (Tableau I)**

25       Les 6-acyl benzoxazolinones, benzothiazolinones, benzoxazinones, indolinones et 7-acyl-benzothiazinones sont obtenues à partir des benzazolinones correspondantes selon deux procédés connus et utilisant soit le chlorure ou l'anhydride d'acide en présence de trichlorure d'aluminium dans le diméthylformamide (Méthode B), soit l'acide organique lui-même en présence  
30 d'acide polyphosphorique (Méthode A) (AICHAOUI et al, 1992 ; BONTE et al, 1974 ; SASTRY et al, 1988 ; YOUS et al, 1994).

##### **A.2. Préparation 2 : 5-Acyl benzoxazolinones (Tableau II)**

35       Les 5-acyl benzoxazolinones sont préparées à partir des 4-acyl-2-aminophénols selon le procédé décrit par AICHOUI et al, (1990).

##### **A.3. Préparation 3 : 7-Acyl benzoxazinones (Tableau II)**

Les 7-acyl benzoxazinones sont préparées à partir des 5-acyl-2-aminophénols selon le procédé décrit par MOUSSAVI et al. (1989).

#### **A.4. Préparation 4 : Hydroxyarylméthyl benzazinones (Tableau III)**

5 Solubiliser l'acyl benzazinone dans le méthanol ( $R_1$  = alkyle, méthode A) ou dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ( $R_1$  = H, méthode B). Ajouter lentement et sous agitation 2 équivalents de borohydrure de sodium puis agiter à température ambiante pendant trois heures et acidifier par de l'acide chlorhydrique 6M. Essorer le précipité, laver à l'eau, sécher et  
10 recristalliser dans un solvant convenable.

#### **B. Exemples de synthèse des composés de formule (I)**

**Exemple 1 :** 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-  
15 2(3*H*)-one. Dans 30 ml d'acétonitrile, 5 mmole de 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one et 5 mmole de *N,N'*-carbonyldiimidazole sont chauffés à reflux pendant 24 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous vide. Le résidu est trituré avec 100 ml d'eau puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique 6M et extrait par de l'éther diéthylique. La phase  
20 aqueuse est alcalinisée par une solution saturée de carbonate de sodium puis extraite à deux reprises par 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne. Les fractions contenant le produit pur sont évaporées et le résidu obtenu et trituré avec de l'éther de pétrole puis  
25 essoré. F°C: 122-126 °C.

**Exemples 2 à 19 :** En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one par l'hydroxyarylméthyl benzazinone adéquate, on obtient les produits des  
30 exemples 2 à 19 (tableau IV)

**Exemple 20 :** la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-  
1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one. Le Chlorure de thionyle (15 mmol) est ajouté à une solution du 1*H*-1,2,4-triazole (60 mmol) dans l'acetonitrile (30 ml). Le milieu  
35 réactionnel est agité 1h à température ambiante avant d'être filtré. La solution obtenue est ajoutée goutte à goutte à une solution du 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (4 mmol) dans l'acetonitrile (10 ml). Après 5 h d'agitation à température ambiante le solvant est évaporé

sous vide. Le résidu obtenu est trituré avec 100 ml d'eau puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique 6M et extrait par de l'éther diéthylique. La phase aqueuse est alcalinisée par une solution saturée de carbonate de sodium puis extraite à deux reprises par 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne. Les fractions contenant le produit pur sont évaporées et le résidu obtenu est trituré avec de l'éther de pétrole puis essoré. F °C 127-130 °C.

10 **Exemples 21 à 24 :** En procédant comme dans l'exemple 20, mais en remplaçant la 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3H)-one par l'hydroxyarylméthyl benzazinone adéquate, on obtient les produits des exemples 21 à 24 (tableau IV)

15 **Exemples 25 à 43**

En procédant comme dans les exemples précédents, on obtient de même :

- 6-[1H-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (25). F °C 193-195 °C
- 20 - 6-[1H-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (26). F °C 73-74 °C
- 6-[(4-Chlorophényl)(1H-imidazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (27). F °C 76-78 °C
- 25 - 3-Méthyl-6-[phényl(4H-1,3,4-triazol-4-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (28). F °C 225-226 °C
- 3-Méthyl-6-[phényl(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (29). F °C 76-78 °C
- 30 - 5-[1H-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (30). F °C 108-111 °C
- 3-Méthyl-5-[1H-imidazol-1-yl-(phényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (31). F °C 133-135 °C
- 35 - 3-Méthyl-5-[phényl(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (32). F °C 135-138 °C
- 5-[(4-Chlorophényl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-one (33).

F °C 70-74°C

- 5-[(4-Cyanophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-6-méthoxy-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (34).

F °C 125-130°C

5 - 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (35). F °C 55-60 °C

- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (36).

F °C 65-68 °C

10 - 3-Méthyl-6-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (37).

F °C 150-154 °C

- 6-[(4-Chlorophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (38).

15 F °C 106-112 °C

- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(4-nitrophényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (39). F °C 238-241

- 4-Méthyl-7-[1*H*-imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (40).

F °C 66-68 °C

20 - 4-Méthyl-7-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (41).

F °C 160-164 °C

- 4-Méthyl-6-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (42).

25 F °C 140-150 °C

- 7-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one (43). F °C 187-189 °C

30 Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations suivantes conduisent à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation de l'invention.

### **ETUDE PHARMACOLOGIQUE**

#### **Exemple A : Etude de la toxicité aiguë**

35 La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 g). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement.



La dose pour laquelle on observe 50 % de mortalité chez les animaux (DL<sub>50</sub>) a été évaluée et a montré la faible toxicité des composés de l'invention.

**Exemple B : Etude du pouvoir inhibiteur de l'aromatase in vitro**

Les IC<sub>50</sub>, concentrations inhibant 50% de l'activité de l'enzyme, ont été déterminées en utilisant des microsomes de placenta humain comme source de l'enzyme selon la méthode à l'eau tritiée décrite par PURBA et al (1990).

Les composés les plus actifs présentent une IC<sub>50</sub> voisine de 1 nanomolaire.

**Exemple C : Etude de cytotoxicité cellulaire**

Le protocole d'étude de la cytotoxicité cellulaire est adapté d'après MOSMANN (1983).

Il repose sur la transformation de MTT en formazan par la succinate deshydrogénase mitochondriale. Ce test est réalisé sur des cellules E293 de rein embryonnaire humain qui n'expriment pas l'aromatase.

Les résultats ont montré que les composés ne sont pas cytotoxiques.

**Exemple D : Etude de l'activité in vivo**

L'activité *in vivo* d'inhibition de l'aromatase par les composés de formule (I) selon l'invention a été testée selon le modèle établi par Bharnagar et al. (1990).

De manière générale, des rates femelles immatures de la lignée Sprague-Dawley d'un poids allant de 40 à 50 g ont été traitées avec une dose d'androstène dione de 30 mg/kg pendant 4 jours, en l'absence ou en présence de doses variées des composés de formules (I).

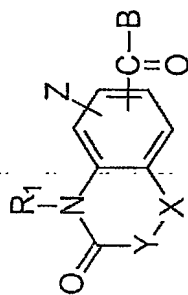
Quatre heures après l'administration d'inhibiteur d'aromatase, les rats ont été sacrifiés. Leur utérus a été prélevé, débarrassé de la graisse et du tissu conjonctif adhérent, puis les utérus ont été pesés (poids humide). Le poids sec des utérus a été déterminé le jour suivant après une étape de séchage pendant une nuit à 80°C.

Les résultats montrent que les composés de formule (I) selon l'invention induisent une réduction de l'hypertrophie utérine induite par l'androstènedione qui est dépendante de la dose du composé de formule (I) utilisée, avec, pour

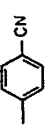
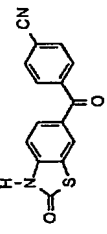
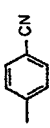
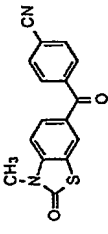
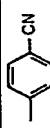
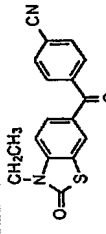
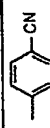
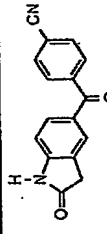
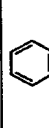
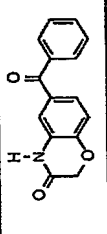

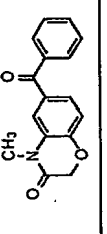
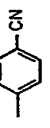
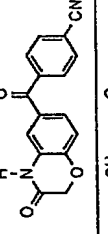
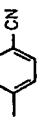
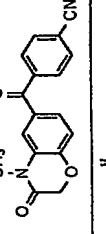
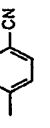
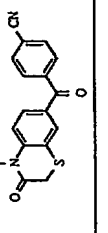
certaines des composés de formule (I), une inhibition presque complète de l'hypertrophie utérine induite par l'androstènedione.

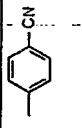
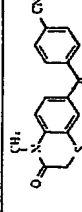

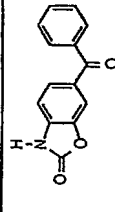

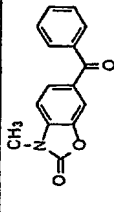

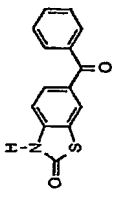

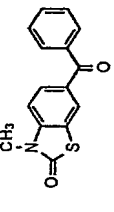

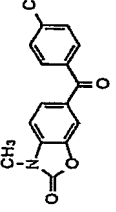

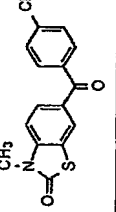

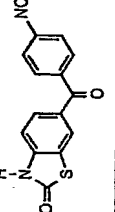

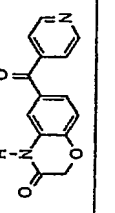
Tableau I: 6-ACYL-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOTHIAZINONES

6-Acyl-benzoxazolinones, 6-acyl-benzothiazolinones, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones



Ex.	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	B	Molécule	F <sup>o</sup> C	Méthode
1a	H	O	-	H			260-261	B (AlCl <sub>3</sub> /DMF)
2a	CH <sub>3</sub>	O	-	H			202-204	B
3a	H	O	-	H			260-261	B
4a	CH <sub>3</sub>	O	-	H			200-201	B
5a	CH <sub>3</sub>	O	-	H			181-182	B
6a	CH <sub>3</sub>	O	-	H			163-164	B

7a	H	S	-	H			205-209	B
8a	CH <sub>3</sub>	S	-	H			196-199	B
9a	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	-	H			136-138	B
10a	H	CH <sub>2</sub>	-	H			250-253	B
11a	H	O	CH <sub>2</sub>	H			182-185	A (PPA)
12a	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H			173-176	A
13a	H	O	CH <sub>2</sub>	H			280-283	B
14a	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H			208-211	B
15a	H	S	CH <sub>2</sub>	H			261-263	B

16a	CH <sub>3</sub>	S	CH <sub>2</sub>	H			179-180	B
17a	H	O	-	H			169-170	A (PPA)
18a	CH <sub>3</sub>	O	-	H			147-148	A
19a	H	S	-	H			216-217	A
20a	CH <sub>3</sub>	S	-	H			148-149	A
21a	CH <sub>3</sub>	O	-	H			190-191	A
22a	CH <sub>3</sub>	S	-	H			176-177	A
23a	H	S	-	H			260-265	B
24a	H	O	CH <sub>2</sub>	H			281-282	B


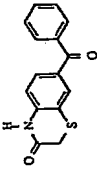
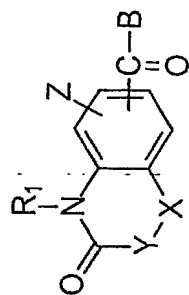

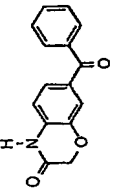

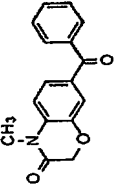
25a	H	S	CH <sub>2</sub>	H			194-196	B
-----	---	---	-----------------	---	---	--	---------	---

Tableau II: 5 et 7-ACYL-BENZAZINONES

5-Acyl-benzoxazolinones, 7-acyl-benzoxazolinones

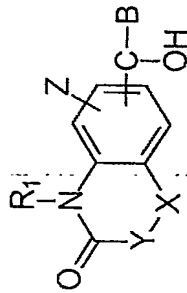


Ex.	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	B	Molécule	F°C	Préparation
26a	H	O	-	H			250-253	2
27a	H	O	-	H			307-310	2
28a	H	O	-	6-OCH <sub>3</sub>			224-226	2
29a	H	O	-	H			153-160	2
30a	CH <sub>3</sub>	O	-	H			152-156	2
31a	CH <sub>3</sub>	O	-	H			163-164	2

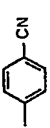
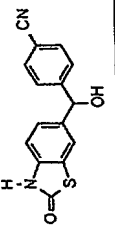
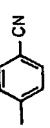
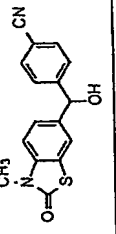
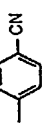
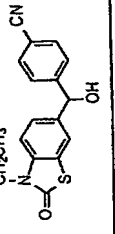
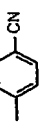
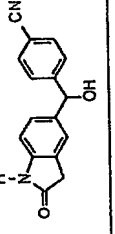

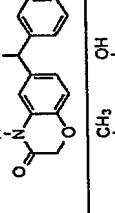

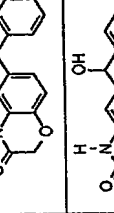

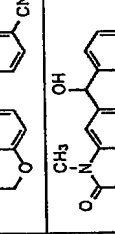
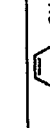
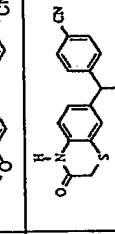

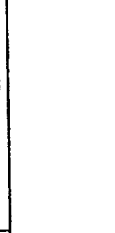
32a	H	O	CH <sub>2</sub>	H			210-213	3
33a	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H			117-119	3

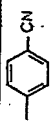
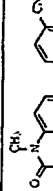








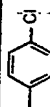

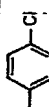

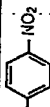





**Tableau III : DERIVES REDUITS**  
 Hydroxyarylméthyl benzazínones



Ex.	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	B	Molécule	F <sup>o</sup> C
1b	H	O	-	H			195-197
2b	CH <sub>3</sub>	O	-	H			145-146
3b	H	O	-	H			130-131
4b	CH <sub>3</sub>	O	-	H			83-85
5b	CH <sub>3</sub>	O	-	H			243-245
6b	CH <sub>3</sub>	O	-	H			157-158

7b	H	S	-	H			202-203
8b	CH <sub>3</sub>	S	-	H			196-197
9b	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	-	H			146-150
10b	H	CH <sub>2</sub>	-	H			178-180
11b	H	O	CH <sub>2</sub>	H			180-182
12b	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H			instable
13b	H	O	CH <sub>2</sub>	H			156-160
14b	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H			115-118
15b	H	S	CH <sub>2</sub>	H			238-240

16b	CH <sub>3</sub>	S	CH <sub>2</sub>	H			115-118
17b	H	O	-	H			143-144
18b	CH <sub>3</sub>	O	-	H			119-120
19b	H	S	-	H			159-160
20b	CH <sub>3</sub>	S	-	H			127-129
21b	CH <sub>3</sub>	O	-	H			154-155
22b	CH <sub>3</sub>	S	-	H			152-155
23b	H	S	-	H			208-212
24b	H	O	CH <sub>2</sub>	H			257-260


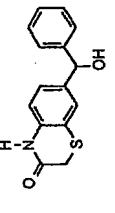
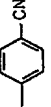
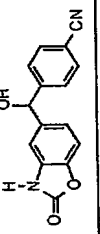
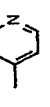
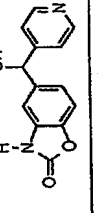

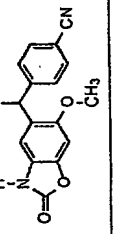

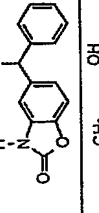

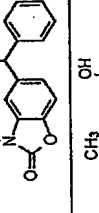
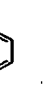
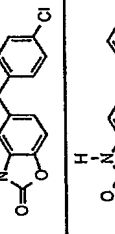

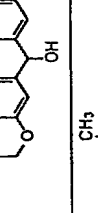

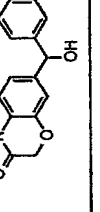
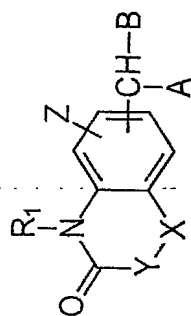


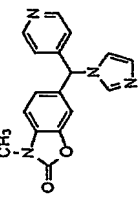


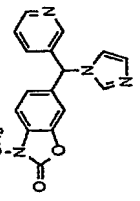


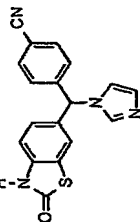


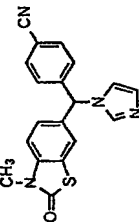


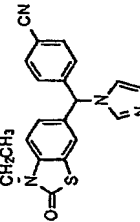


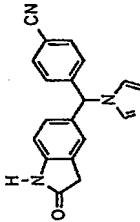


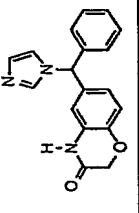


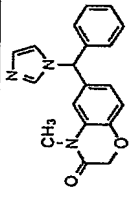

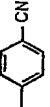
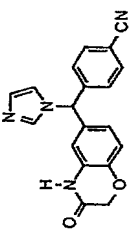

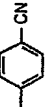
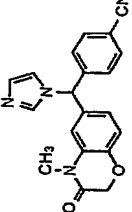

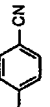
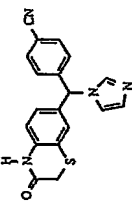

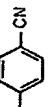
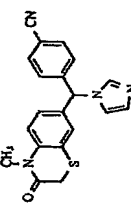

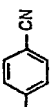
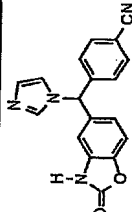

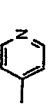
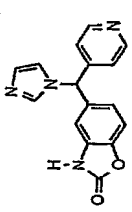
25b	H	S	CH <sub>2</sub>	H			173-179
26b	H	O	-	H			208-212
27b	H	O	-	H			216-220
28b	H	O	-	6-OCH <sub>3</sub>			156-157
29b	H	O	-	H			153-154
30b	CH <sub>3</sub>	O	-	H			127-128
31b	CH <sub>3</sub>	O	-	H			149-153
32b	H	O	CH <sub>2</sub>	H			132-137
33b	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H			117-119


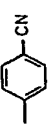
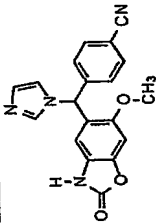

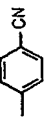
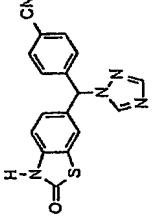

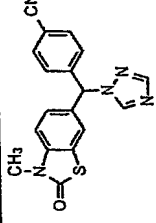

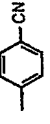
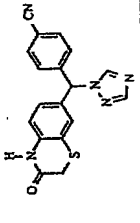

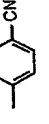
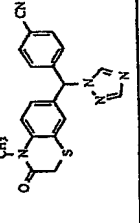


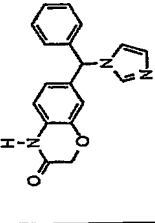
Tableau IV





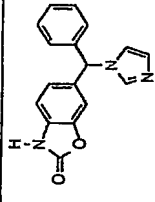


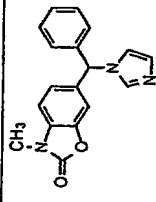

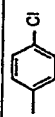
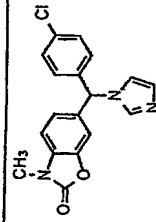


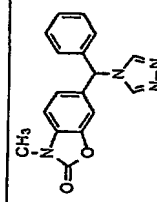


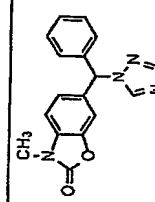


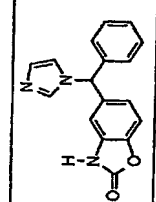


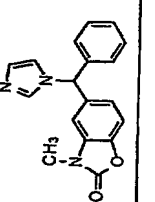
Ex.	Code	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	A	B	Molécule	F°C
1	PCH113	H	O	-	H				122-126
2	PCH27	CH <sub>3</sub>	O	-	H				85-87
3	PCH119	H	O	-	H				113-117
4	PCH122	CH <sub>3</sub>	O	-	H				185-187



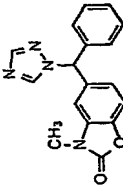


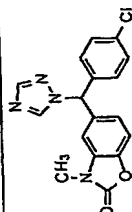


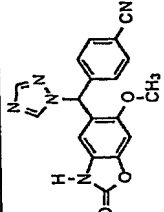


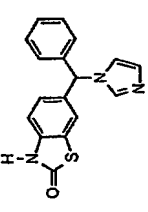


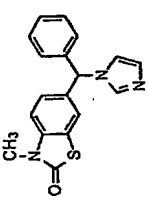


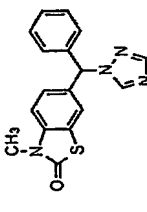


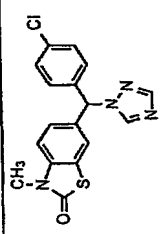
5	PCH30	CH <sub>3</sub>	O	-	H				66-68
6	PCH116	CH <sub>3</sub>	O	-	H				60-65
7	PCH215	H	S	-	H				214-216
8	PCH165	CH <sub>3</sub>	S	-	H				105-108
9	PCH241	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	S	-	H				95-98
10	PCH234	H	CH <sub>2</sub>	-	H				200-209
11	PCH218	H	O	CH <sub>2</sub>	H				139-143


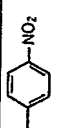
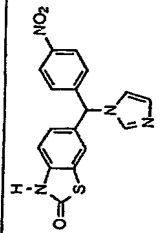


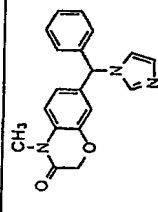


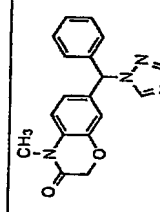


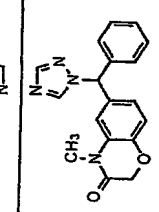


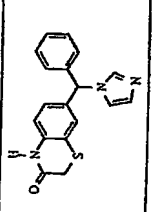
12	PCH213	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H				123-125
13	PCH225	H	O	CH <sub>2</sub>	H				135-140
14	PCH222	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H				80-87
15	PCH229	H	S	CH <sub>2</sub>	H				150-155
16	PCH240	CH <sub>3</sub>	S	CH <sub>2</sub>	H				74-80
17	PCH128	H	O	-	H				128-132
18	PCH129	H	O	-	H				75-80

19	GCA36	H	O	-	6-OCH <sub>3</sub>				165-160
20	PCH216	H	S	-	H				127-130
21	PCH158	CH <sub>3</sub>	S	-	H				165-168
22	PCH230	H	S	CH <sub>2</sub>	H				215-218
23	PCH231	CH <sub>3</sub>	S	CH <sub>2</sub>	H				95-100
24	PCH211	H	O	CH <sub>2</sub>	H				203-206



25	PCH10	H	O	-	H				193-195
26	AL22	CH <sub>3</sub>	O	-	H				73-74
27	PCH15	CH <sub>3</sub>	O	-	H				76-78
28	PCH21	CH <sub>3</sub>	O	-	H				225-226
29	PCH20	CH <sub>3</sub>	O	-	H				77-79
30	PCH124	H	O	-	H				108-111
31	PCH31	CH <sub>3</sub>	O	-	H				133-135

32	PCH183	CH <sub>3</sub>	O	-	H				135-138
33	PCH160	CH <sub>3</sub>	O	-	H				70-74
34	GCA37	H	O	-	6-OCH <sub>3</sub>				125-130
35	PCH100	H	S	-	H				55-60
36	PCH28	CH <sub>3</sub>	S	-	H				65-68
37	PCH208	CH <sub>3</sub>	S	-	H				150-154
38	PCH164	CH <sub>3</sub>	S	-	H				106-112

39	PCH249	H	S	-	H				238-241
40	PCH19	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H				66-68
41	PCH210	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H				160-164
42	PCH214	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>	H				140-150
43	PCH227	H	S	CH <sub>2</sub>	H				187-189

## REFERENCES

- AICHAOUI, H., LESIEUR, I., HENICHART, J.-P.  
 Synthesis (1990), **8**, 679-680.
- 5 AICHAOUI, H., POUPAERT, J.-H., LESIEUR, D., HENICHART, J.-P.  
 Tetrahedron (1991), **47**, 6649-6654.
- AICHAOUI, H., LESIEUR, D., HENICHART, J.-P.  
 10 Journal of Heterocyclic Chemistry (1992), **29**: 171-175.
- BERGER, P.-J.; NEGUS, N.-C.; SANDERS, E.-H.; GARDNER, P.-D.  
 Science (1981), **214**:69-70.
- 15 BONTE, J.-P. ; LESIEUR D. ; LESPAGNOL, C. ; CAZIN, J.-C.  
 European Journal of Medicinal Chemistry (1974), **9**: 491-496.
- BRODIE, A.  
 Trends in Endocrinology and Metabolism (2002), **13**: 61-65.
- 20 BUTTERSTEIN, G.-M.; SCHADLER, M.-H.  
 Biology of Reproduction (1988), **39**:465-471.
- KUIJPERS, A.-L.; VAN PELT, J.-P.; BERGERS, M.; BOEGHEIM, P.-J.; DEN  
 25 BAKKER, J.-E.; SIEGENTHALER, G.; VAN DE KERKHOF, P.-  
 C.; SCHALKWIJK, J.  
 The British Journal of Dermatology (1998), **139**: 380-389.
- MOSMANN, T.  
 30 Journal of Immunology Methods (1983), **65**, 5-63.
- MOUSSAVI, Z.; LESIEUR, D.; LESPAGNOL, C.; SAUZIERES, J. ; OLIVIER, P.  
 European Journal of Medicinal Chemistry (1989), **24**, 55-58.
- 35 PURBA, H.-S., Bhatnagar, A.-S.  
 Journal of Enzyme Inhibition (1990), **4**, 169-178.

SCHADLER, M. H.; BUTTERSTEIN, G. M.; FAULKNER, B. J.; RICE, S. C.;  
WEISINGER, L.A.

Biology of Reproduction (1988), **38**:817-820.

5

SERALINI, G. E.; MOSLEMI, S.

Molecular and Cellular Endocrinology (2001), **178**: 117-131.

SASTRY, C. V. ; REDDY, RAO, K. ; SRINIVASA, RASTOGI, K.; JAIN, M. L.

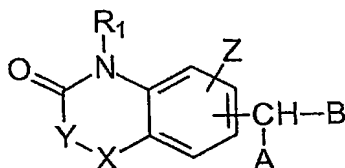
10 Indian Journal Chemistry Section B (1988) **27**; 871-873.

YOUS, S. ; POUPAERT, J. H. ; LESIEUR, I. ; DEPREUX, P. ; LESIEUR, D.

Journal of Organic Chemistry (1994), **59** :1574-1576.

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé de formule (I) ci-dessous :



(I)

dans laquelle :

.  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ( $C_1-C_6$ ), alkényle ( $C_1-C_6$ ), ou alkynyle ( $C_1-C_6$ ), linéaire ou ramifié,

.  $X$  représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement  $CH_2$ .

10 .  $Y$  représente une liaison simple ou un groupement  $CH_2$ , éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyles inférieurs,

.  $Z$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement hydroxy ou alkoxy linéaire ou ramifié,

.  $A$  représente un noyau imidazole, triazole ou tétrazole,

15 .  $B$  représente un groupement choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, biphényle ou encore un groupe hétéroaryle monocyclique ou bicyclique ayant de 5 à 10 chaînons et comprenant de 1 à 3 hétéroatomes,

les groupements phényle, naphtyle, biphényle et hétéroaryle étant non substitués ou substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ),

20 alcoxy ( $C_1-C_6$ ), carboxy, formyle, amino, amido, ester, nitro, cyano, trifluorométhyle, ou atomes d'halogène,

ainsi que les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I),

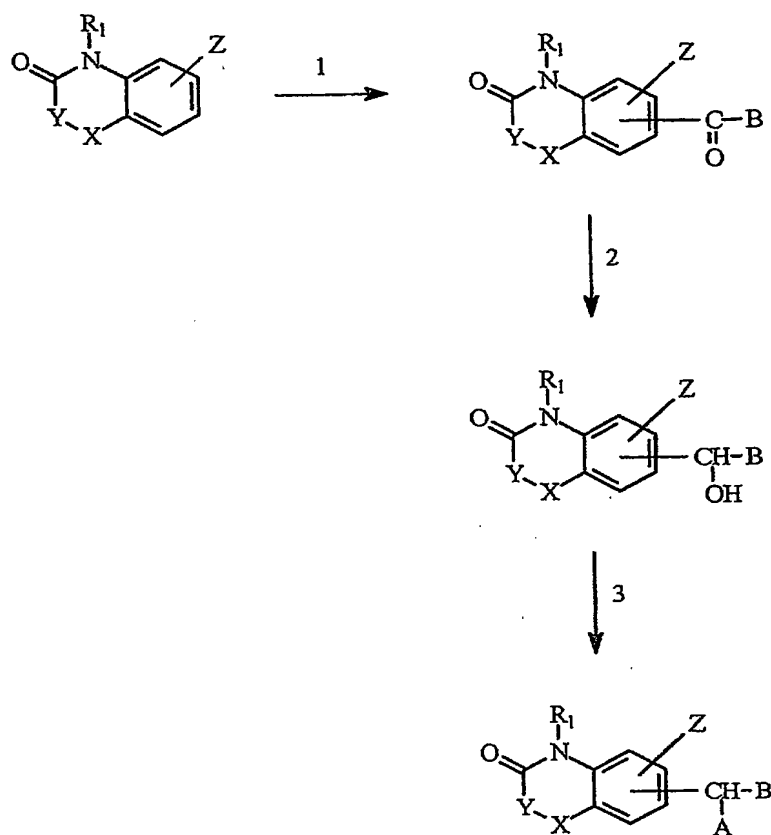
ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés de formule (I),

25 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement d'un cancer ou du psoriasis.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), le groupe B est choisi parmi :

- 30
- un benzène non substitué ou substitué en position méta ou para par un groupe choisi parmi les groupes cyano ou nitro, par un atome de chlore ;
  - un hétérocycle pyridine.

3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.
- 5 4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy.
- 10 5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), A représente un groupe 1,3-imidazolyle ou 1,2,4-triazolyle.
6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :
- 15 - la 5-[(4-Cyanophényl)(1H-imidazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one;  
- la 6-[(4-Cyanophényl)(1H-imidazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3H)-one;  
- la 6-[(4-Cyanophényl)(1H-imidazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-one;  
- la 6-[(4-Cyanophényl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3H)-one;  
20 - la 6-[(4-Cyanophényl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-one;  
- la 6-[(4-Cyanophényl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-éthyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-one;  
25 - la 6-[(4-Cyanophényl)(1H-imidazol-1-yl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4H)-one;  
- la 6-[(4-Cyanophényl)(1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4-méthyl-1,4-benzoxazin-3(4H)-one ; et  
- la 7-[(4-Cyanophényl)(1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4-méthyl-1,4-benzothiazin-3(4H)-one ;  
30
7. Composé inhibiteur de l'aromatase de formule (I), tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour son utilisation en tant que principe actif d'un médicament.
- 35 8. A titre de composé nouveau, un composé de formule (I) tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.



1. AlCl<sub>3</sub>, BCOCl ou PPA, BCO<sub>2</sub>H
2. NaBH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O ou NaBH<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>OH
3. CDI, acétonitrile ou SOCl<sub>2</sub>, triazole, acétonitrile

Figure 1



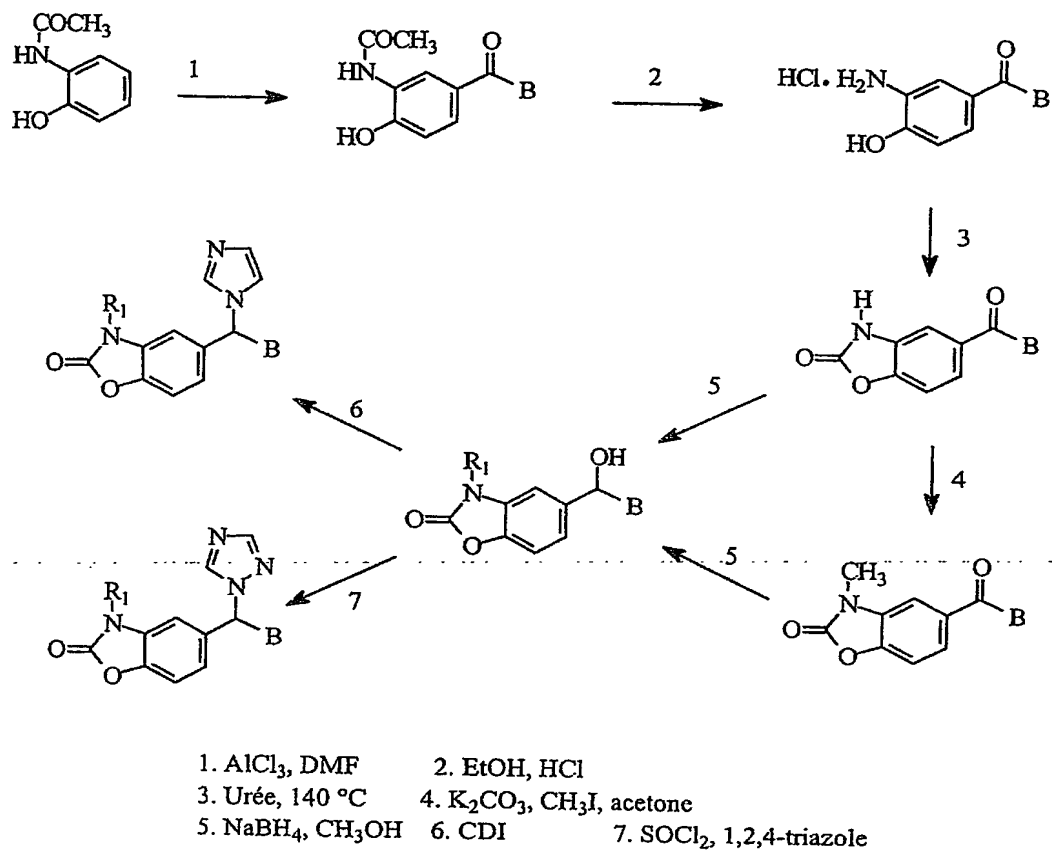


Figure 2

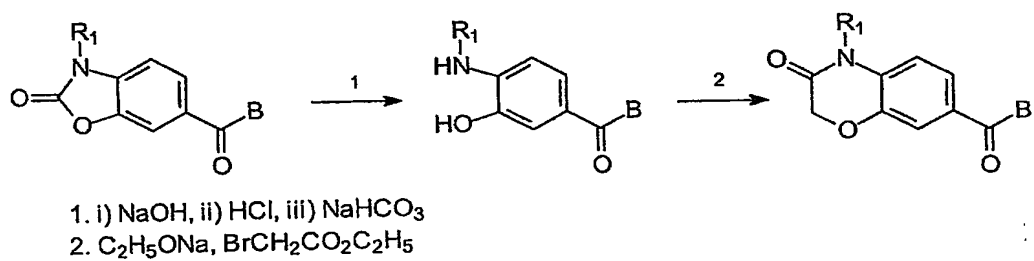


Figure 3



29 SEPT 2003  
75 INPI PARIS

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITE

0311397 Désignation de l'inventeur

Vos références pour ce dossier	Q478FR
N°D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0311397
TITRE DE L'INVENTION	
UTILISATION D'UN COMPOSE DE FORMULE (I) INHIBITEUR DE L'AROMATASE A DES FINS THERAPEUTIQUES ET COMPOSES DE FORMULE (I) EN TANT QUE TELS	
LE(S) DEMANDEUR(S) OU LE(S) MANDATAIRE(S):	
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S):	
Inventeur 1	
Nom	PARK
Prénoms	Chang-Ha
Rue	28-905 Hanyang Apt. Bonou Dong 880 Sangrok-Gu
Code postal et ville	ANSAN CITY KYUNGGI-DO
Société d'appartenance	
Inventeur 2	
Nom	YOUS
Prénoms	Saïd
Rue	10 rue Lamartine Appt 12
Code postal et ville	59120 LOOS
Société d'appartenance	
Inventeur 3	
Nom	NATIVELLE-SERPENTINI
Prénoms	Céline
Rue	19 Rue Maréchal Leclerc
Code postal et ville	50160 THORIGNY SUR VIRE
Société d'appartenance	
Inventeur 4	
Nom	SERALINI
Prénoms	Gilles-Eric
Rue	148 rue Haute Le Plain
Code postal et ville	14670 JANVILLE
Société d'appartenance	
Inventeur 5	
Nom	CHANG
Prénoms	Soon-Jae
Rue	172-40 Maethan-Dong Paldal-Gu
Code postal et ville	SUWON CITY KYUNGGI-DO
Société d'appartenance	

Inventeur 6	
Nom	LESIEUR
Prénoms	Daniel
Rue	20 rue de Verdun
Code postal et ville	59147 GONDECOURT
Société d'appartenance	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**